Lane Medical Library
1934

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg.
Direktor: Prof. Dr. M. Kochmann.

Versuch einer Erklärung der therapeutischen Wirkung von Ammoniumjodid bei Asthma bronchiale.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

vorgelegt von

Hans Hertrich
appr. Zahnarzt aus Döbeln.

Halle (Saale)
Buchdruckerei Heinrich John
1934

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154005_0455

Wie uns von einem befreundeten Arzt mitgeteilt wurde, hatte er bei der Behandlung des Asthma bronchiale (A. br.) mit Ammoniumjodid gute Erfolge gehabt.

Da uns bei theoretischer Betrachtung das Mittel tatsächlich geeignet erschien, einen günstigen Einfluß auf das A. br. auszuüben, machten wir es uns zur Aufgabe, einmal experimentell seine Wirkungsweise näher zu ergründen. Zum Vergleich haben wir dabei ein anderes Ammoniumsalz, das Ammoniumchlorid mit herangezogen, das ebenfalls Anwendung beim A. br. findet.

Beim Studium der Literatur ergab sich nun, daß auch andere Autoren sich des A.-Jodids zur Behandlung des A. br. bedienen. Bei Klewitz[1]) steht es sogar in Verbindung mit anderen Mitteln an erster Stelle der medikamentösen Therapie. Nach Kämmerer[2]) wird es an der II. med. Klinik in München als Bestandteil des „Holländischen Asthma-Mittel", das früher Geheimmittel war, in Verbindung mit Jodkali ebenfalls an erster Stelle und mit gutem Erfolg verordnet.

Um uns die Wirkungsweise der eben angeführten Mittel klar machen zu können, müssen wir uns zunächst einmal mit der Aetiologie des A. br. näher beschäftigen. Sie ist nicht eindeutig. Da die Ursachen seiner Entstehung noch nicht geklärt sind, sind die Ansichten darüber ebenso zahlreich wie verschieden; über einzelne Symptome herrscht jedoch weitgehende Einigung. Einen Nachweis der Vererbung konnten Kämmerer[2]) und Klewitz[1]) für etwa 36 % der Fälle erbringen.

Das A. br. tritt anfallsweise auf. Es ist gekennzeichnet durch hochgradige exspiratorische Dyspnoe. Nach Klewitz ist der Ort der Reaktion die Bronchialwand. Es sollen in erster Linie reagieren: die Kapillaren mit submukösem Oedem, die glatte Muskulatur mit tonischer Kontraktion, die Schleimdrüsen mit verstärkter Sekretion. Die Auslösung des Anfalls kann geschehen durch Allergene oder nervöse Momente.

Nach Ellinger[3]) ist das A. br. ein Krankheitssymptom, das anfallsweise auftritt bei einem Zusammentreffen eines Vagusreizes und einer Verschiebung des Säure-Basengleichgewichtes (S. B. G.) des Blutes im Sinne einer Alkalose. — Tiefensee[4]) vermutet, daß der Anfall durch ein Hormon vom Blut aus ausgelöst wird, dessen Wirksamkeit von der Verschiebung der Blutreaktion nach der alkalischen Seite abhängig ist.

Wichmann und Paal[5]) stellen fest, daß die Entstehung des A. br. komplexer Natur ist und betonen aber auch, daß die muskuläre Erregbarkeit abhängig ist vom S. B. G. in den Geweben. Eine Verschiebung der Stoffwechsellage nach der alkalischen Richtung führe zu gesteigerter Erregbarkeit, eine Azidose bewirke das Gegenteil.

Zu denselben Ergebnissen kommen Behrendt und Hopmann[6]). Sie konnten durch Cholinbromid eine weitere Alkalisierung bewirken und damit typische Anfälle hervorrufen.

Auch die Tetanie hängt vom S. B. G. ab. Man kann sie durch Salze, die wie Säuren auf den Körper wirken, symptomatisch vollkommen beherrschen. Allerdings konnte Dennig[7]), unter dessen Patienten sich auch 5 Asthmatiker befanden, damit keine wesentliche Besserung erzielen. Das würde der Ansicht von Klewitz und Schäfer[8]) eine Stütze sein.

Sie fanden nämlich bei zwei ihrer Patienten keine Veränderung der normalen Beschaffenheit des Blutes hinsichtlich CO_2-Gehalt und aktueller Reaktion. Kuhlmann[9]) stellt regelmäßig Erniedrigung der Alkalireserve im Anfall fest.

Unter den Patienten mit allergerischen Hautkrankheiten waren bei Diehl und Schenk[10]) auch 2 Asthmatiker. Sie konnten bei diesen durch säuernde Maßnahmen keine Besserung ihres Zustandes erzielen. Sie kommen aber zum Schluß zu dem Ergebnis, daß das A. br. vielleicht nicht allergisch, sondern durch eine Uebererregbarkeit des Veg. Nervensystems bedingt ist und daß bei der weitgehenden Abhängigkeit der Erregbarkeit des Nervensystems vom Säure-Basen-Haushalt in diesen Fällen doch ein Einfluß der Stoffwechsellage auf die Erkrankungsbereitschaft zu erwarten wäre.

Es ist vielleicht mit Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß bei Asthmatikern das S. B. G. in anfallsfreien Zeiten normal ist,

daß der Asthmatiker aber auf bestimmte Reize hin mit einer Alkalose reagieren kann, die zu einem Anfall führt. (Ellinger[3], Tiefensee[11]).

Auffällig ist auch die Beobachtung von Wichmann und Paal[12]), daß zur Zeit der physiologischen Alkalose im biologischen Frühjahr (Moro[13]) ein gehäuftes Auftreten des A. br. vorkommt. Kylin[14]) findet ebenfalls eine alkalische Stoffwechsellage. Daß auch für die Erzeugung oder Lösung eines bei Tieren experimentell hervorgerufenen Bronchialkrampfes das Verhalten der Blutreaktion ausschlaggebend ist, hat Tiefensee[15]) nachgewiesen.

Wir sehen also, daß eine ganze Reihe von Autoren die alkalische Stoffwechselrichtung zum mindesten für ein wichtiges Vorkommen bei der Entstehung des Asthmaanfalles halten, während einige andere eine Alkalose nicht feststellen konnten oder sie für nicht bedeutungsvoll ansehen. Ob dieser Unterschied an der Verschiedenheit der Untersuchungsmethoden liegt oder andere Gründe hat, soll hier nicht erörtert werden.

Es ist jedenfalls auffällig, daß es in vielen Fällen möglich ist, allein durch Bekämpfung einer Alkalose durch säuernde Maßnahmen das A. br. günstig zu beeinflussen. So gelang es Tiefensee[4], [11]) durch Säuerung der Blutreaktion mittels Atmung von 5—8 % Kohlensäureluftgemischen, Anfälle im Entstehen zu beseitigen.

Um eine Herabsetzung der Alkalireserve zu erreichen, benutzte er eine azidotisch wirksame Kost unter Zulage von säuernden Salzen, wodurch es ihm gelang, eine azidotische Stoffwechsellage herbeizuführen. Dabei trat eine bedeutsame Besserung bezw. Beseitigung des asthmatischen Zustandes ein, die bei unvollkommener Säuerung ausblieb. Es zeigte sich aber, daß saure Kost allein ohne Zusatz von Salzen nicht genügte, um eine weitgehende Azidose hervorzurufen (Michalowsky[16]). Weiter konnte Tiefensee[4]) die Beobachtung machen, daß auch bei Asthmatikern in allergenfreien Kammern eine größere Säureausscheidung auftrat und daß auch das gegen A. br. empfohlene Höhenklima eine Säuerung bewirke.

Die Erfolge, die Gräfe[17]) bei der Behandlung des A. br. durch Erzeugung von Fieber gesehen hat, lassen sich vielleicht

auch durch die durch hohes Fieber entstehende Azidose erklären.

Die häufiger zu beobachtenden Erfolge der Säurebehandlung möchten wir also als einen weiteren Beweis betrachten für die Richtigkeit der Annahme, daß eine Verschiebung des S. B. G. nach der alkalischen Seite für das Zustandekommen des A. br. ein wichtiges Symptom ist, dessen Bekämpfung auch das A. br. günstig beeinflußt.

Die erfolgreiche Bekämpfung des A. br. müßte sich also, solange wir die Ursache nicht kennen und wenn die Fernhaltung der auslösenden Reize nicht möglich ist, auf folgende Symptome erstrecken:

1. Verhinderung einer Alkalose,
2. Verhinderung oder Lösung eines Bronchialkrampfes,
3. Verflüssigung und Expectoration von Bronchialsekreten.

Die nun folgende Betrachtung über die Pharmakologie unserer beiden Mittel Ammoniumchlorid und A.-Jodid, soll im wesentlichen von diesem Standpunkt aus geschehen.

Die Ammoniumsalze werden vom Magen aus sehr rasch resorbiert. Ebenso werden sie sehr schnell ausgeschieden, nachdem eine teilweise Umwandlung in Harnstoff stattgefunden hat. Dabei verhalten sich Pflanzenfresser, Fleischfresser und Mensch verschieden.

Bei Hunden (Fleischfresser) wird A.-Chlorid nur zu einem geringen Teil umgesetzt (Schmiedeberg[18], Salkowsky[19]). Beim Kaninchen dagegen wird ein beträchtlicher Teil des A.-Chlorids in Harnstoff übergeführt und die freiwerdende anorganische Säure durch die Bicarbonate des Blutes gebunden, so daß die Zeichen einer Azidose auftreten können (Hallervorden[20], Haldane[21]). Bei Verabreichung von A.-Chlorid in kleinen Teilgaben ist die säuernde Wirkung so stark, daß sie den Tod der Tiere bewirkt (Pohl und Münzinger[22]).

Der Organismus des Menschen nimmt eine Mittelstellung ein zwischen Fleisch- und Pflanzenfressern. Auch hier wird ein beträchtlicher Teil des Ammonium-Anteils des Chlorids zu Harnstoff synthetisiert und die Säurekomponente durch den Alkalibestand des Blutes neutralisiert. Ein Teil aber bleibt an

Ammoniak gebunden und wird als Ammoniumsalz ausgeschieden (Munk[23]). Auf diese Weise wird auch beim Menschen eine azidotische Stoffwechsellage herbeigeführt.

Von anderen Wirkungen des A.-Chlorids sei besonders der fördernde Einfluß auf die Absonderung des Speichels und der Bronchialdrüsen erwähnt (Henderson und Taylor[24]). Ferner ist die dilatierende Wirkung auf die Bronchialmuskulatur des Rindes von therapeutischer Bedeutung (Trendelenburg[25]). Die Förderung der Flimmertätigkeit, die an der Rachenschleimhaut des Frosches von Kochmann[26]) festgestellt wurde, kann zweifellos für die Verbesserung der Expektoration von Bedeutung sein, vorausgesetzt, daß die Flimmerzellen der Bronchialschleimhaut denselben Einflüssen unterliegen. Von sonstigen pharmakologischen Wirkungen seien der Vollständigkeit halber erwähnt: Geringe Konzentrationen des A.-Chlorids beeinflussen die Herztätigkeit günstig, während stärkere Lösungen sie hemmen (Heubel[27]). Die Atmung wird nach anfänglicher Verminderung krampfhaft und beschleunigt. Der Blutdruck zeigt nach intravenöser Injektion zunächst eine ziemlich starke Senkung, der eine plötzliche Steigerung folgt. Alsdann fällt der Blutdruck wieder langsam unter die Norm (Lange und Böhm[28], Funke und Deahna[29]). Je nach der Konzentration können bei parenteraler Einverleibung tetanusähnliche Krämpfe oder Lähmungen auftreten. Bei längerer Darreichung kommt es zur fettigen Degeneration der Leber. Auch der Stoffwechsel wird durch A.-Chlorid beeinflußt, indem der Sauerstoffverbrauch und die Kohlensäureausscheidung zunehmen (Poulson[30]). Möglicherweise läßt sich diese Vermehrung der CO_2-Ausscheidung durch die auftretende Azidose erklären. Das Vergiftungsbild besteht also, wie Lange und Böhm[28]), Funke und Deahna[29]), schildern, in Erregungserscheinungen, Steigerung der Reflexerregbarkeit und Krämpfen, denen zunehmende motorische Schwäche und Lähmungen folgen, in Vermehrung der Speichelsekretion und zum Schluß in Zuckungen der Halsmuskulatur, und tetanischen Krämpfen. — Bei innerer Darreichung allerdings sind nach Formanek[31]) selbst durch große Gaben (40 Gramm beim Hund) kaum irgendwelche Vergiftungserscheinungen wahrzunehmen.

Ueber die pharmakologischen Wirkungen des Ammonium-Jodids ist wenig bekannt. Ein besonderer Einfluß scheint ihm nicht zugeschrieben zu werden, so daß es auch in der neuesten Auflage des bekannten Lehrbuches von Meyer und Gottlieb[32]) keine besondere Erwähnung findet. Es wird offenbar angenommen, daß es die Wirkungen der Jodide mit denen der Ammoniumsalze verbindet, was von vornherein das wahrscheinlichste ist. Die einzigen uns bekannten Versuche sind von Brunton und Cash[33]), im Jahre 1884 ausgeführt worden. Sie kommen zu dem Ergebnis, daß das A.-Jodid eine stark lähmende Wirkung auf des Zentral-Nervensystem und die motorischen Nerven hat, wodurch träge Bewegungen der Tiere verursacht werden. Ferner soll die Muskelerregbarkeit gewöhnlich vermindert, anfags jedoch gelegentlich gesteigert sein. Das Rückenmark soll erst erregt, dann gelähmt werden. Die Krämpfe, die kurz vor dem Tode bei Säugetieren auftreten, sollen nicht einer erregenden Giftwirkung auf das Zentralnervensystem zuzuschreiben sein, sondern eher einer Hemmung der Atembewegung infolge der motorischen Lähmung der Atemmuskulatur. Die Krämpfe müßten infolgedessen als Erstickungskrämpfe gedeutet werden.

Da im A.-Jodid die Wirkungen des Jods eine Rolle spielen müssen, so sei auch auf ihre Pharmakologie, soweit sie mit unserem Gegenstand in Zusammenhang steht, eingegangen. Ihre schnelle Resorption vom Magen-Darmkanal und ihre schnelle Ausscheidung durch die Niere und fast alle Sekrete — auch die der Respirationsorgane — ist bekannt. Wichtig ist der Einfluß auf die Bronchialdrüsensekretion, die besonders in pathologischen Fällen stark hervortritt, indem der zähe spärliche Schleim einer reichlichen Absonderung eines wasserreicheren Sekrets Platz macht. Eine gewisse Förderung der Flimmertätigkeit ist auch durch das Natrium-Jodid nach den Versuchen Kochmanns[26]) zu erzielen. Pal[34]) gelang es, den durch Peptoninjektion hervorgerufenen Bronchospasmus des Meerschweinchens durch Jodnatrium zu lösen, und ebenso konnten Baehr und Pick[35]) feststellen, daß der nervös erzeugte Bronchialkrampf des überlebenden Lungenpräparates von Meerschweinchen durch Zusatz von Jodnatrium zur tyro-

dischen Durchströmungsflüssigkeit beseitigt werden kann. In derselben Richtung liegen die Ergebnisse der Versuche von Hirschfelder und Wilkinson[36]), die durch Injektion von isotonischer Jodkalilösung beim decerebrierten Meerschweinchen die bronchokonstriktorische Wirkung des Pilocarpins aufheben konnten.

Diese experimentellen Befunde sind zweifellos dazu angetan, der Anwendung der Jodide beim A. br. eine experimentelle Grundlage zu geben und die Auffassung von Müller-Deham[37]) zu stützen, daß das Jodnatrium in mittleren Mengen eins der wichtigsten Mittel in der Behandlung des A. br. sei, vorausgesetzt daß keine Kontraindikation bestehe.

Unsere eigenen Versuche hatten die Aufgabe, an Fröschen, Mäusen und Meerschweinchen die Wirkungserscheinungen des A.-Chlorids und des A.-Jodids noch einmal festzustellen und miteinander zu vergleichen, um die Frage zu lösen, ob dem A.-Jodid auf Grund der Versuchsergebnisse bei der Behandlung des A. br. der Vorrang gegenüber dem A.-Chlorid zukomme. Das konnte dadurch möglich sein, daß einmal Unterschiede in der Toxizität zwischen den beiden Präparaten zugunsten des A.-Jodids vorhanden waren und andererseits die therapeutischen Wirkungen des A.-Jodids die des Chlorids übertrafen.

	Tödliche Gabe von NH_4J[1])		Gehalt an NH_4
	in mg	in millimol	in mg
Rana temp.	150	1,03	18.6
Rana escul.	100	0,69	12,4
Maus	125	0,86	15,5
Meerschweinchen	110	0,76	13,6

	Tödliche Gabe von NH_4Cl[1])		Gehalt an NH_4
	in mg	in millimol	in mg
Rana temp.	60	1,12	20,35
Rana escul.	85	1,59	28,80
Maus	50	0,93	16,94
Meerschweinchen	30	0,56	10,17

[1]) Bezogen auf 100 g Tier.

Aus diesem Grunde wurden zunächst die toxischen und die tödlichen Gaben bei den genannten Tierarten festgestellt. Die Ergebnisse lassen sich aus vorstehender Tabelle entnehmen.

Aus den Zahlen ergibt sich, daß bei den untersuchten Tierarten die Gaben des A.-Chlorids z. T. wesentlich niedriger liegen als die des A.-Jodids. Wenn man die Molekulargewichte miteinander vergleicht, so ergeben sich allerdings andere Verhältnisse.

Es ist von verschiedenen Autoren die Ansicht ausgesprochen worden, daß die Giftigkeit verschiedener Ammonsalze lediglich dem NH_4-Jon zuzuschreiben sei (Formanek[31], Underhill und Kapsinow[38]). Außer bei der Esculenta läßt sich dieser Standpunkt auch von uns bis zu einem gewissen Grade bei den übrigen Tierarten verteidigen, wenn auch geringe Unterschiede vorhanden sind.

Was die Wirkungsweise anbelangt, die aus den beigefügten Protokollauszügen ersichtlich ist, so sind die toxischen Erscheinungen beim A.-Chlorid stärker als beim A.-Jodid, während die Anregung der Schleimhautsekretion beim Jodid viel stärker betont ist.

Protokollauszug:

1. Wirkung von A.-Jodid auf R. temp. (20 g ♂).

Injektion von 30 mg/20 g Tier = 1,87 ccm einer isotonischen Lösung in den Brustlymphsack. Es zeigte sich nach:

7 Min.: lebhafte Unruhe, dann Trägheit des Tieres.
12 „ Drehreflex ist neg., Reflextätigkeit herabgesetzt.
30 „ zunehmender ton. Krampf der vord. Extremitäten.
40 „ Rückenlage.
90 „ Atmung unregelmäßig.
100 „ Atmung steht, Reflexe sind erloschen.

Nach 1 Std. ist der N. Ischiadicus elektr. noch reizbar.
Nach 3 Std. pulsiert das Herz noch.

2. Wirkung von A.-Jodid auf weiße Maus (19 g ♂).

Injektion von 30 mg/20 g Tier = 0,64 ccm einer 4,46 % Lösung subcutan. Es zeigte sich nach:

15 Min.: gesteigerte Reflexerregbarkeit besonders auf akustische Reize. Schwanz ist erhoben.
20 „ Motilität ist herabgesetzt, Atmung erschwert.
25 „ Muskulatur ist schlaff gelähmt.
5 Std.: Seitenlage, Atmung ist krampfhaft.
8 Std.: Atmung steht.

Die Sektion war ohne Befund.

3. Wirkung von A.-Jodid auf Meerschweinchen (260 g ♂).

Injektion von 125 mg/100 g Tier = 3,25 ccm einer 10 % Lösung subcutan. Es zeigte sich nach:

5 Min.: Trägheit des Tieres.
15 „ Seitenlage, krampfhafte Atmung unter Maulaufsperren, starke Salivation, Sekretion der Nase, Niesen, herabgesetzte Reflexerregbarkeit.
18 „ 3 tonische Krampfanfälle.
20 „ Exitus. Aus der Nase quillt dünnflüss. schaum. Sekret.

Sektion: Lunge gebläht, lufthaltig. Bronchien und Trachea mit dünnflüssigem, schaumigem Sekret gefüllt. Aus diesem Grunde ist die Lunge nicht aufblasbar. Herz steht in Systole. Tod erfolgte wahrscheinlich durch Erstickung infolge Hypersekretion der Lungenschleimhaut mit zentraler Lähmung.

4. Geringste wirksame Gabe von A.-Jodid bei Meerschweinchen (♂).

Injektion einer 10 % Lösung subcutan.

Tier	Gabe/100 g	Applikation	Wirkung
300 g	0,050	1,5 ccm	nach 10 Min.: leichte Erregung nach 45 Min.: Zittern der Hinterbeine nach 60 Min.: normal
230 g	0,075	1,73 ccm	nach 10 Min.: leichte Erregung, dann Trägheit nach 60 Min.: Sekretion der Nase. Niesen, Zittern der Hinterbeine nach 90 Min.: normal

5. Wirkung von A.-Chlorid auf R. temp. (25 g ♂).

Injektion von 20 mg/ 20 g Tier = 1,25 ccm einer 2 % Lösung in den Brustlymphsack. Es zeigte sich nach:

7 Min.: Drehreflex negativ.
40 „ klon. Krampf der hint. Extremitäten.
43 „ vollständige, schlaffe Lähmung; Rückenlage, Reflexerregbarkeit stark herabgesetzt, Atmung unregelmäßig.
120 „ Atmung steht, Reflexe erlosch.

Nach 2 Std. schlägt das Herz noch schwach.

6. Wirkunng von A.-Chlorid auf weiße Maus (18 g ♂).

Injektion von 11 mg/20 g Tier = 0,198 ccm einer 5 % Lösung subcutan. Es zeigte sich nach:

5 Min.: stark gesteigerte Reflexerregbarkeit besonders auf akustische Reize; Schwanz ist erhoben.
6 „ Seitenlage, Atmung krampfhaft unter Maulaufsperren.
8 „ Tonischer Krampf — Tod.

Sektion war ohne Befund.

7. Wirkung von A.-Chlorid auf Meerschweinchen (310 g ♂).

Injektion von 30 mg/100 g Tier = 0,93 ccm einer 10 % Lösung subcutan. Es zeigte sich anfangs leichte Erregbarkeit. Nach

10 Min.: Seitenlage.
17 „ tonischer Krampf der Extremitäten, Atmung krampfhaft unter Maulaufsperren, Salivation verstärkt, Hypersekretion der Nase.
21 „ tonischer Krampf.
22 „ Exitus.

Sektion: Lunge lufthaltig. Bronchien und Trachea mit dünnflüssigem Sekret gefüllt. Lunge ist aus diesem Grunde nicht aufblasbar.

8. Geringste wirksame Gabe von A.-Chlorid bei Meerschweinchen (270 g ♂).

Injektion von 25 mg/100 g Tier = 0,68 ccm einer 10 % Lösung subcutan. Es zeigte sich nach 10 Min. eine geringe Unruhe des Tieres.

Die nächst höhere Gabe von 30 mg/100 g Tier wirkte bereits tödlich. Siehe Protokollauszug 7.

Sehr deutlich zeigt sich eine verschiedene Wirkung in therapeutischer Hinsicht beim Histamin-Tod des Meerschweinchens, der bekanntlich durch einen Bronchospasmus bedingt ist.

Bei nicht vorbehandelten Meerschweinchen wirkte bei unseren Versuchen eine Menge von 7,5 mg Histamin auf 1 kg Tier subcutan injiziert stets tödlich. Der Verlauf ist aus folgendem Protokollauszug ersichtlich:

Wirkung von Histamin auf Meerschweinchen (280 g ♂).

Injektion von 7,5 mg/100 g Tier = 2,1 ccm einer 1 % Lösung subcutan. Es zeigte sich nach:

2 Min.: Trachealrasseln.
9 „ krampfhafte Atmung.
13 „ klon. Zuckungen.
14 „ Atmung unter Maulaufsperren.
16 „ Stillstand der Atmung.

Bei Tieren, die in der unten angegebenen Weise 5 Tage mit A.-Jodid vorbehandelt waren, wirkten 7,5 mg Histamin pro kg Tier nicht tödlich. Der Histaminbronchospasmus wurde zwar ausgelöst, verlief aber schwächer und verging schneller.

Versuchsbeispiel:

Wirkung von Histamin auf Meerschweinchen, das mit NH_4J vorbehandelt wurde.

Verwendet wurde dasselbe Tier wie unten; 2 Stunden nach der letzten NH_4J Injektion. Sein Gewicht betrug 330 g, Urin p_H 6,8. Injiziert wurde subcutan 7,5 mg pro 1 kg Tier einer 1 % Lösung. Es zeigte sich nach:

9 Min.: Trachealrasseln, erschwerte Atmung.
25 „ kein TR. mehr, Atmung noch erschwert.
50 „ normales Verhalten.

Bei den gleichen Versuchen mit A.-Chlorid wirkten 7,5 mg Histamin pro kg Tier subcutan in 50 % der Fälle tödlich. Bei den anderen 50 % trat Erholung und normales Verhalten der Tiere erst in etwa der doppelten Zeit als beim A.-Jodid ein.

Es war nach den Erfahrungen, die mit der Wirkung, der Ammoniumsalze auf die Reaktion des Blutes gemacht worden waren, von vornherein klar, daß auch dem A.-Jodid der gleiche Einfluß zukommen müsse. Doch haben wir es trotzdem für notwendig gehalten, diesen Beweis auch experimentell an demselben Tiere zu führen, bei dem wir den künstlich herbeigeführten Bronchospasmus hervorgerufen hatten. Da das Meerschweinchen bei einer aus Rüben und wenig Hafer bestehenden Kost einen leicht alkalischen Urin besitzt, so prüften wir, ob sich bei geeigneter Versuchsanordnung die alkalische Reaktion des Urins durch Ammoniumjodid in eine saure umwandeln lasse. Wir gingen dabei in folgender Weise vor:

Meerschweinchen wurden 3 Tage lang jeden Morgen mit 100 g Rübe und 3 g Hafer/300 g Tier gefüttert. Danach wurde ihr Gewicht und die p_H-Konzentration des Urins kolorimetrisch bestimmt. Die Tiere wogen 260 bis 360 g. Die p_H-Konzentration betrug 8,2 bis 9,0, im Durchschnitt $p_H = 8{,}6$.

Den Tieren wurde nun 5 Tage lang pro Tag $^1/_{10}$ oder $^1/_5$ der tödlichen Gabe einer 10 % NH_4 J-Lösung subcutan injiziert. Der Urin wurde am 1., 2. und 3. Tag 24 Stunden nach der letzten Injektion untersucht. Es ergab sich im Durchschnitt p_H 8,5. Am 4. Tage erfolgte die Untersuchung vor der Fütterung, 15 Stunden nach der letzten Injektion; Durchschnittswert p_H 7,1. Am 5. Tag Untersuchung 2 Stunden nach der letzten Injektion; Durchschnitt p_H 6,9. — Während der Beobachtungszeit trat starke Nasensekretion und teilweise Trachealrasseln auf.

Versuchsbeispiel:

Tier nach 3 tägiger Fütterung mit 118 g Rübe und 3 g Hafer	24 Std. nach 1. NH_4 J-Inj. Gabe: 0,022/100 g	24 Std. nach 2. Inj.	24 Std. nach 3. Inj.	15 Std. nach 4. Inj.	2 Std. nach 5. Inj.
Gewicht: 355 g	350 g	370 g	335 g	330 g	330 g
Urin p_H: 9,0	8,7	8,4	8,9	6,9	6,8
Nasensekretion —	+	+	+	+	+
Trachealrasseln —	—	—	+	+	+

Ergebnis: Ammoniumjodid, 5 Tage lang $^1/_{10}$ oder $^1/_5$ der tödlichen Dosis bei Meerschweinchen injiziert, bewirkt bei einer Kost von 100 g Rübe pro 300 g Tier und 3 g Hafer:

1. Eine Säuerung des Urins, die jedoch wahrscheinlich durch das Ueberwiegen der alkalischen Futterbestandteile (Rübe) kompensiert werden kann. (Urin war vor der Fütterung sauer, nach der Fütterung alkalisch.)
2. Eine verstärkte Sekretion der Nasen- und Bronchialschleimhäute.

Mit A.-Chlorid wurden dieselben Versuche angestellt. Der Urin zeigte dasselbe Verhalten. Eine stärkere Sekretion der Nasen- und Bronchialschleimhaut konnte jedoch nicht beobachtet werden.

Wir sehen also aus den vorstehenden Versuchen, daß das A.-Jodid nicht die gleiche Wirkung besitzt wie das A.-Chlorid. Die Unterschiede sind sowohl quantitativer wie qualitativer Art. Wenn auch die Toxizität, gemessen an der minimal tödlichen Dosis, unter Berücksichtigung der molekularen Mengen sich für das A.-Chlorid nicht wesentlich ungünstiger stellt als das A.-Jodid, so sind doch die absoluten Gabengrößen, die den Tod der Tiere hervorrufen, beim A.-Jodid höher als bei dem Chlorid. Dies und nicht die molekularen Verhältnisse ist für die praktische Anwendung von Bedeutung. Ferner zeigt sich, daß die therapeutischen Wirkungen — die Anregung der Bronchialsekretion und Verhütung des Histamin-Asthmas — unter dem Einfluß des A.-Jodids viel stärker ausgesprochen sind, als beim A.-Chlorid. Auf diese Weise sind im Verhältnis zur Dosis letalis schon verhältnismäßig kleine Gaben des A.-Jodids befähigt therapeutische Wirkungen herbeizuführen. Auch weitere Versuche, die von Kühling unter Leitung Kochmanns im hiesigen Institut angestellt wurden und die ich hier kurz erwähnen darf, sprechen zugunsten des A.-Jodids. Die fördernde Wirkung auf das Flimmerepithel geprüft an der Rachenschleimhaut des isolierten Froschkopfes ist beim A.-Jodid sehr viel stärker als beim A.-Chlorid und auch beim Natriumjodid. Am ganzen Tier läßt sich bei subcutaner Injektion nur mit A.-Jodid eine Besserung der Flimmertätigkeit

erzielen, während diese Wirkung mit Ammoniumchlorid und Natriumjodid am ganzen Tier nicht zu beobachten war.

Auf Grund all dieser Wirkungen glauben wir die Ansicht aussprechen zu können, daß beim A.-Jodid bei der Behandlung des A. br. der Vorrang vor dem A.-Chlorid und Natriumjodid gebührt. Wir sind uns bewußt, daß die vorliegenden Versuche noch keineswegs vollständig sind und der Ergänzung bedürfen. Sie haben aber vielleicht bis zu einem gewissen Grade einen Beitrag zur Erklärung der therapeutischen Wirkung des Ammoniumjodids gegeben.

Zusammenfassung:

1. Die tödliche Dosis des Ammoniumjodids ist etwa 2½ bis 3 mal so groß als die des Ammoniumchlorids.
2. Die Sekretion der Bronchial- und Nasenschleimhaut ist beim A.-Jodid stärker ausgeprägt als beim A.-Chlorid.
3. Der Bronchospasmus, der nach der sicher tödlichen Dosis des Histamins auftritt, läßt sich durch A.-Jodid stets aufheben, während er sich durch A.-Chlorid nicht immer beseitigen läßt, so daß bei Darreichung von A.-Chlorid fast die Hälfte der Tiere zugrunde geht.
4. Durch Verabreichung von A.-Jodid läßt sich die Stoffwechsellage nach der sauren Seite verändern. Das geht aus der Entleerung eines Urins mit p_H 6,9 hervor, während diese Zahl vor der Verabreichung des A.-Jodids infolge von Rübennahrung über 8,0 gelegen hat.
5. Alle diese Wirkungen geben der Anwendung des A.-Jodids beim Asthma bronchiale eine experimentelle Stütze.

Literaturverzeichnis.

1. Klewitz, F.: Das Bronchialasthma (1928).
2. Kämmerer, H.: Allergische Diathese und allergische Erkrankungen (1926).
3. Ellinger, Ph.: Kli. Wo. 1931, 1 (1105).
4. Tiefensee, K.: Kli. Wo. 1930 (1675).
5. Wichmann, E. u. Paal, H.: Kli. Wo. 1925, 17.
6. Behrendt, H. u. Hopmann, R.: Kli. Wo. 1925, 49 (2233).
7. Dennig, H.: Mü. med. Wo. 1927 (666).
8. Klewitz u. Schäfer: Verh. d. 38. Kongr. der Dtsch. Ges. f. inn. Med., Wiesbaden 1926.
9. Kuhlmann, B.: Dtsch. Arch. f. klin. Med. 133, 346 (1920).
10. Diehl, F. u. Schenk, E. G.: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 159, 372 (1931).
11. Tiefensee, K.: Dtsch. Arch. f. klin. Med. 165, 265 (1929).
12. Wichmann, E. u. Paal, H.: Münch. med. Wo. 1926 (1827).
13. Moro, E.: Kli. Wo. 1926 (925).
14. Kylin, E.: Kli. Wo. 1927 (1742).
15. Tiefensee, K.: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 139, 129 (1929).
16. Michalowsky, E. H.: Kli. Wo. 1930 (1505).
17. Grafe, E.: Therap. Gegenw. 74, 7—8 (1933).
18. Schmiedberg, O.: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 8, 1 (1878).
19. Salkowski, E.: Zeitschr. f. physiol. Chemie 1, 1 (1877, 78).
20. Hallervorden, E.: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 10, 125 (1879).
21. Haldane, J. B.: The Journ. of Physiol. 55, 265 (1921).
22. Pohl, J. u. Münzinger, E.: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 43, 28 (1900).
23. Munk, J.: Zeitschr. f. physiol. Chemie 2, 29 (1878, 79).
24. Henderson, V. E. a. Taylor, A. H.: Journ. of Pharm. a. exp. Therap. 2, 153 (1910).
25. Trendelenburg, P.: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 69, 79 (1920).
26. Kochmann, M.: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 150, 23 (1930).
27. Heubel, W.: Arch. f. d. ges. Physiol. 45, 461 (1889).
28. Lange, F. u. Böhm, R.: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 2, 364 (1874).
29. Funke, O. u. Deahna, A.: Arch. f. d. ges. Physiol. 9, 416 (1874).
30. Poulson, E.: Lehrbuch d. Pharmakologie, 9. Aufl. 1930.
31. Formanek, E.: Arch. f. Hygiene 38, 1 (1900).
32. Meyer, H. H. u. Gottlieb: Exp. Pharmakologie (1933).

33. Brunton, T. L. a. Gash, A. Th.: Phil. Transactions of R. S. L. 175, 197 (1884).
34. Pal, J.: Dtsch. med. Wo. 1912, 5.
35. Baehr, G. u. Pick, E.: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 74, 41 (1913).
36. Hirschfelder, A. D. a. Wilkinson, G.: Journ. of. Pharm. a. exp. Therap., Bd. 31, Nr. 3, S. 205 (1927).
37. Müller-Deham, A.: Wie. klin. Wo. 1932, 42 (1274).
38. Underhill, Fr. P. a. Kapsinow, R.: Journ. of biolog. Chem. 54, 451 (1922).

Lebenslauf.

Ich wurde am 4. 1. 1910 in Mühlhausen i. Th. als Sohn des Kaufmanns Otto Hertrich geboren. Nach im Jahre 1929 am Realgymnasium zu Döbeln i. Sa. bestandenem Abitur, studierte ich in Berlin, München und Halle Zahnheilkunde und Medizin. 1932 erlangte ich in Halle die Approbation als Zahnarzt. Im Anschluß daran führte ich meine Dr.-Arbeit aus und war bis jetzt als Vertreter in zahnärztlichen Praxen tätig.

Halle, den 14. 2. 1934.

Hans Hertrich.